DƯỢC ĐỘNG HỌC

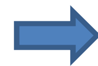
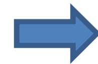
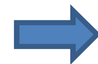
Từ thông số cơ bản đến chế độ dùng thuốc

TS. Nguyễn Thành Hải

Bộ môn Dược lâm sàng

THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

Quá trình - Thông số

Quá trình		Thông số
A: Hấp thu		AUC, F, Cmax, Tmax
D: Phân bố		Vd
M: Chuyển hóa **E: Thải trừ**		CL $T_{1/2}$

Ý NGHĨA CÁC THÔNG SỐ DĐH

Quá trình- Thông số

A: Hấp thu

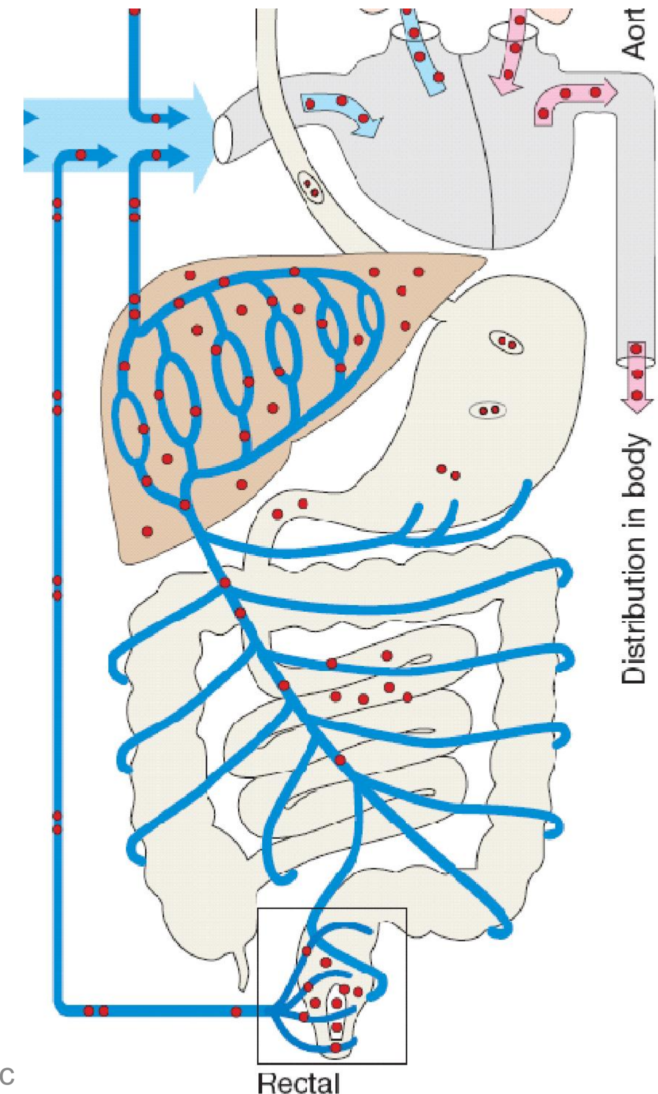
D: Phân bố

M: Chuyển hóa

E: Thải trừ

Propranolol bị chuyển hóa qua gan lần đầu nên chỉ một phần nhỏ vào được vòng tuần hoàn chung

Sinh khả dụng đường uống F= 30%



DƯỢC ĐỘNG HỌC

Quá trình- Thông số

A: Hấp thu

D: Phân bố

M: Chuyển hóa

E: Thải trừ

Amiodaron phân bố rộng khắp trong cơ thể, vào được trong tế bào và liên kết mạnh với mô

Thể tích phân bố Vd= 5000 L

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Quá trình- Thông số

A: Hấp thu

D: Phân bố

M: Chuyển hóa

E: Thải trừ

Acyclovir thải trừ nhanh ra khỏi cơ thể, chủ yếu qua nước tiểu

Thời gian bán thải
$T_{1/2}$ =2-3 giờ

Tỉ lệ thải trừ
$f_R = CL_R/CL_T = 90\%$

Để có được dữ liệu trong 1 chuyên luận thuốc…



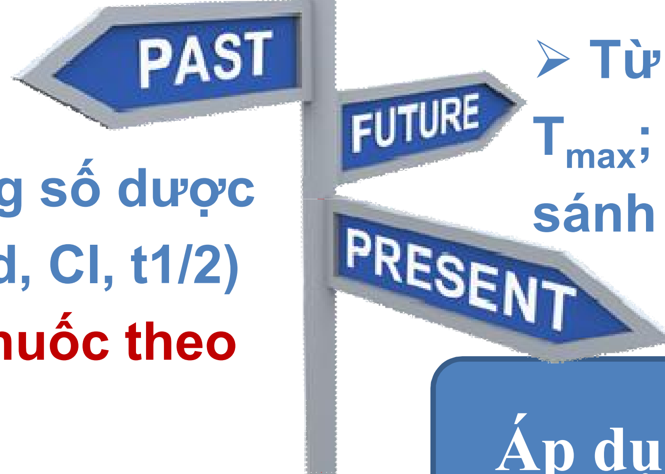
Ceftriaxon không hấp thu qua đường tiêu hóa, do vậy được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. **Sinh khả dụng sau khi tiêm bắp là 100%**. Nồng độ huyết tương tối đa đạt được do tiêm bắp liều 1,0 g ceftriaxon là khoảng 81 mg/lít sau 2 - 3 giờ. Ceftriaxon phân bố rộng khắp trong các mô và dịch cơ thể. Khoảng 85 - 90% ceftriaxon gắn với protein huyết tương và tùy thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết tương. **Thể tích phân bố của ceftriaxon là 3 - 13 lít** và **độ thanh thải huyết tương là 10 - 22 ml/phút**, trong khi thanh thải thận bình thường là 5 - 12 ml/phút. **Nửa đời trong huyết tương xấp xỉ 8 giờ**. ở người bệnh trên 75 tuổi, nửa đời dài hơn, trung bình là 14 giờ. Thuốc đi qua nhau thai và bài tiết ra sữa với nồng độ thấp. Tốc độ đào thải có thể giảm ở người bệnh thẩm phân. **Khoảng 40 - 65% liều thuốc tiêm vào được bài tiết dưới dạng không đổi qua thận**, phần còn lại qua mật rồi cuối cùng qua phân dưới dạng không biến đổi hoặc bị chuyển hóa bởi hệ vi sinh đường ruột thành những hợp chất không còn hoạt tính kháng sinh.
Trong trường hợp suy giảm chức năng gan, sự bài tiết qua thận được tăng lên và ngược lại nếu chức năng thận bị giảm thì sự bài tiết qua mật tăng lên.

VAI TRÒ CỦA VIỆC TÍNH TOÁN CÁC THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC

Nghiên cứu phát triển thuốc mới

➢ Tính toán các thông số dược động học (AUC, F, Vd, Cl, t1/2) từ **dữ liệu nồng độ thuốc theo thời gian:**

- Đường tiêm TM
- Đường Uống
- Đường truyền
- Liều lặp lại



Áp dụng trong đánh giá TĐSH (thuốc generic)

➢ Từ các thông số C_{max}; T_{max}; $F_{tương\ đối}$, để so sánh TĐSH.

Áp dụng trong lâm sàng

➢ Từ các thông số dược động học của thuốc đã được công bố, biện luận và giải quyết tình huống lâm sàng

NỘI DUNG GIẢNG DẠY

1. Một số mô hình dược động học thường gặp
2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch

2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch (tiếp)

3. Dược động học đường uống

4. Dược động học đường truyền tĩnh mạch

5. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch liều lặp lại

Một số mô hình dược động học thường gặp

MỤC TIÊU HỌC TẬP

Trình bày được:

- Đặc điểm của mô hình dược động học một ngăn
- Phương trình và đặc điểm của quá trình thải trừ bậc 1
- Đặc điểm của mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1 khi sử dụng thuốc theo đường tiêm tĩnh mạch, đường uống và đường truyền liên tục

TÀI LIỆU HỌC TẬP

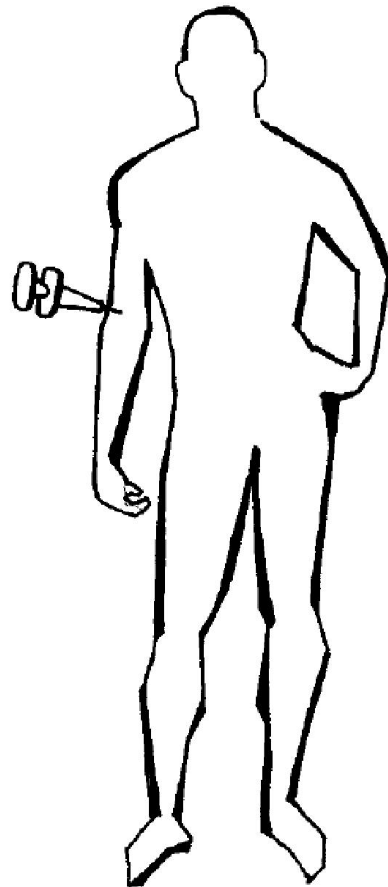
- Tài liệu giảng dạy - Bộ môn Dược lâm sàng
- Handout bài giảng của giảng viên

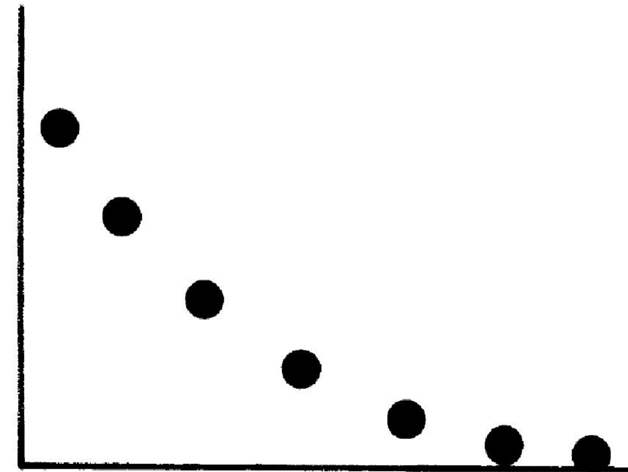
TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hoàng Thị Kim Huyền (2011), *Dược động học-Những kiến thức cơ bản*, NXB Y Học

Mô hình trong dược động học

Liều dùng (Dose)

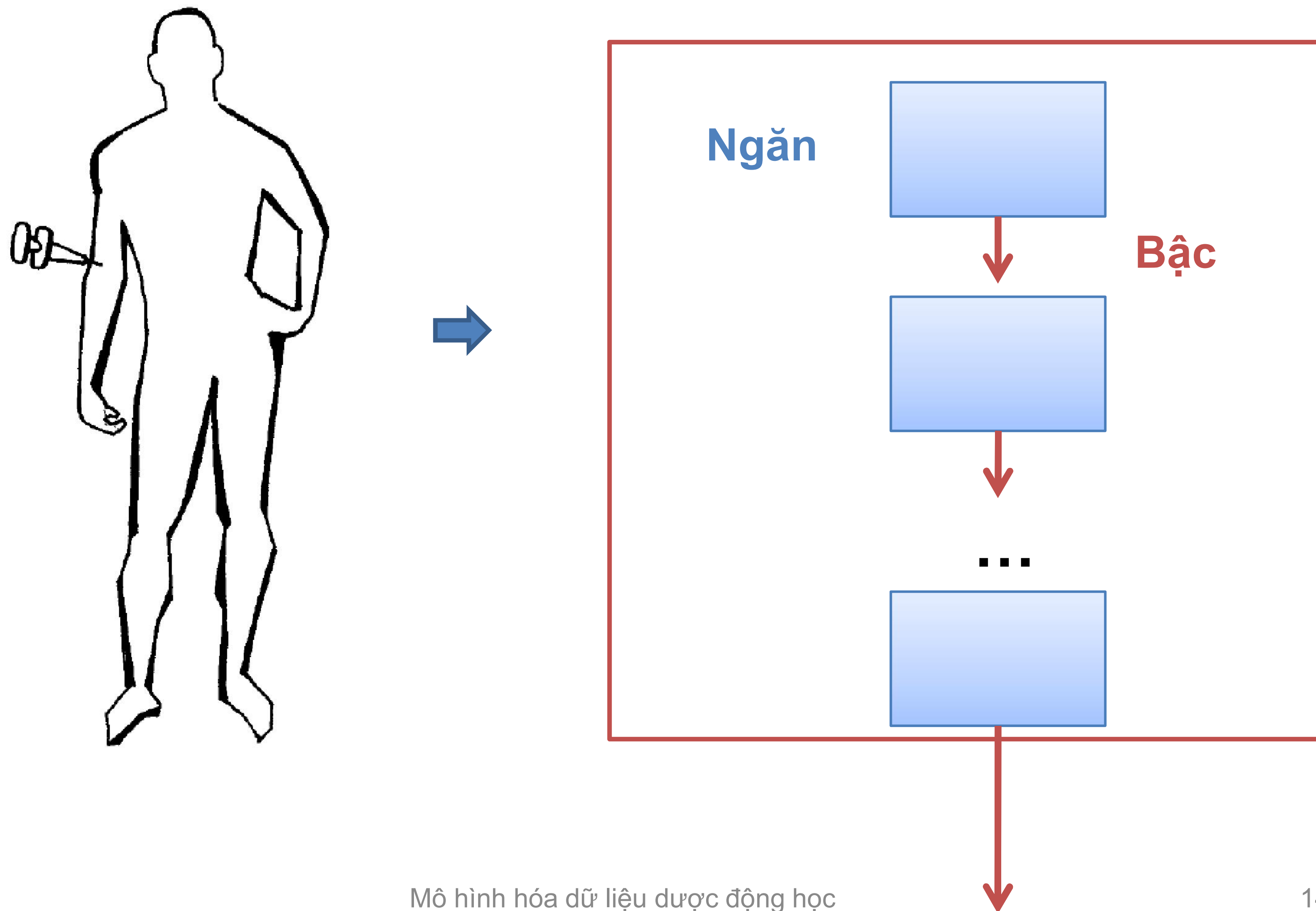




Mô tả được diễn biến nồng độ thuốc trong cơ thể bằng các thông số đại diện?

MÔ HÌNH

Mô hình trong dược động học



MÔ HÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Cấu trúc mô hình

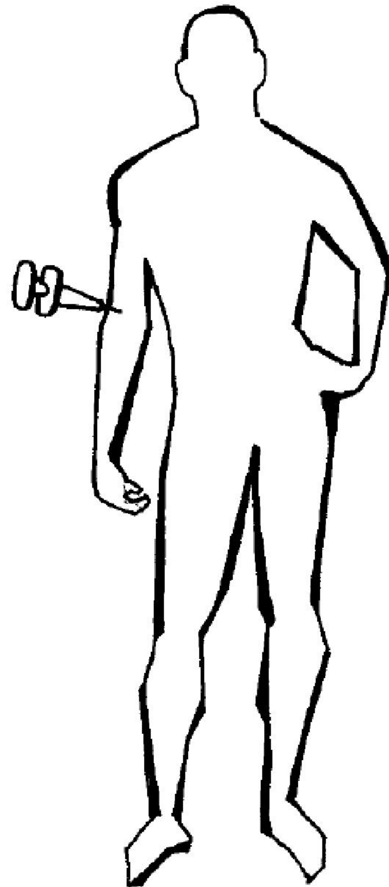
Quá trình dịch chuyển

Ngăn

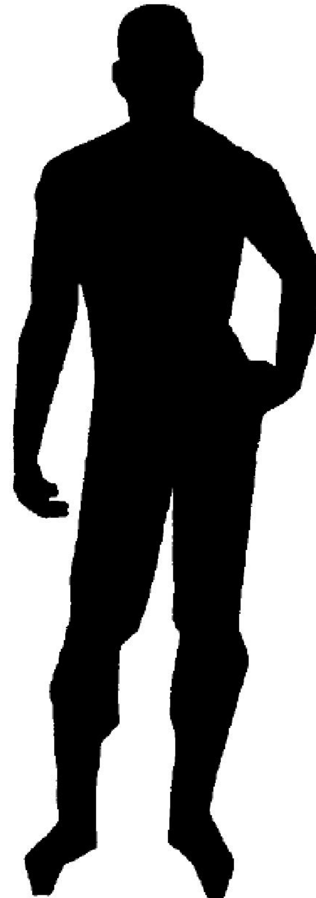
Bậc

Khái niệm “ngăn” (compartment) trong dược động học

Mô hình một ngăn



Trước tiêm



Ngay sau tiêm

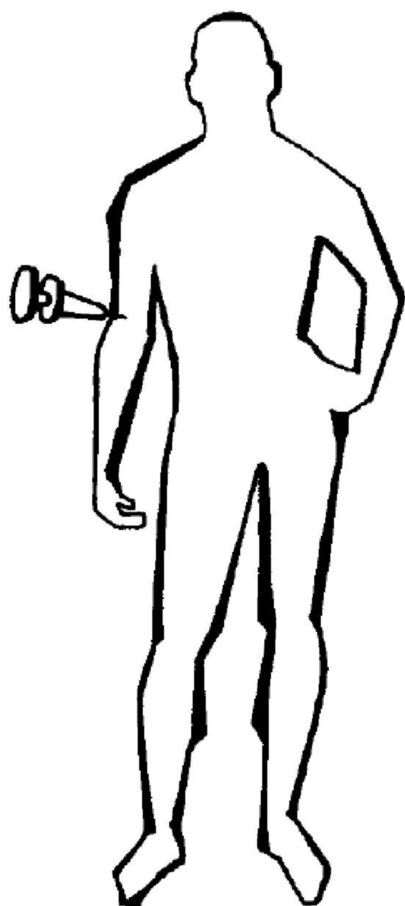
Mô hình một ngăn: sơ đồ hóa

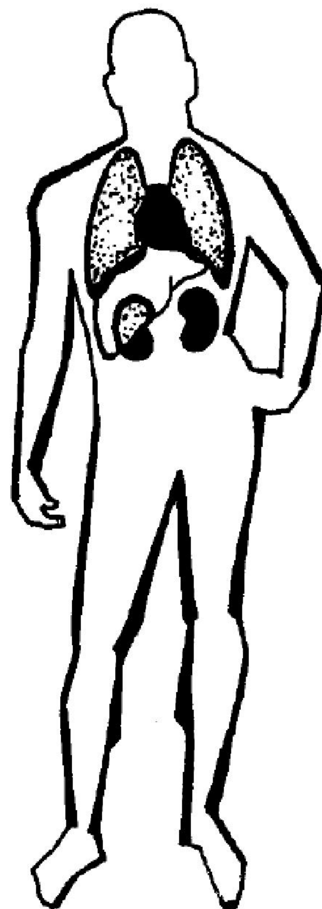


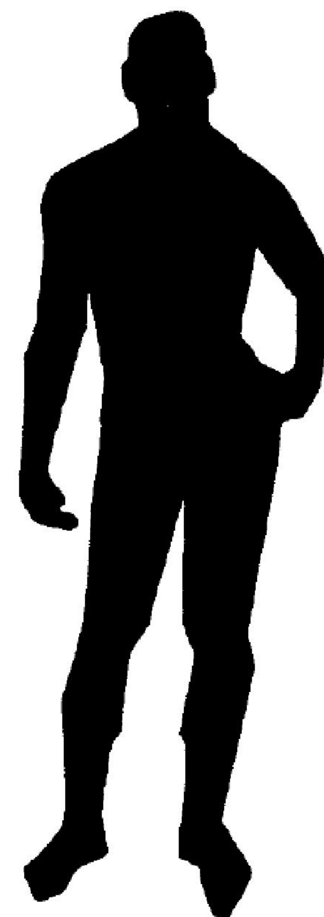
Mô hình một ngăn: đặc điểm

- Thuốc sau khi vào cơ thể sẽ được phân bố ***ngay*** vào máu, các dịch và các mô trong cơ thể (ngăn trung tâm).
- Thuốc có thể phân bố trong dịch ngoại bào, mô, hoặc toàn bộ cơ thể, nhưng không khu trú riêng ở cơ quan nào cả, quá trình phân bố xảy ra ***ngay lập tức***.

Mô hình hai ngăn

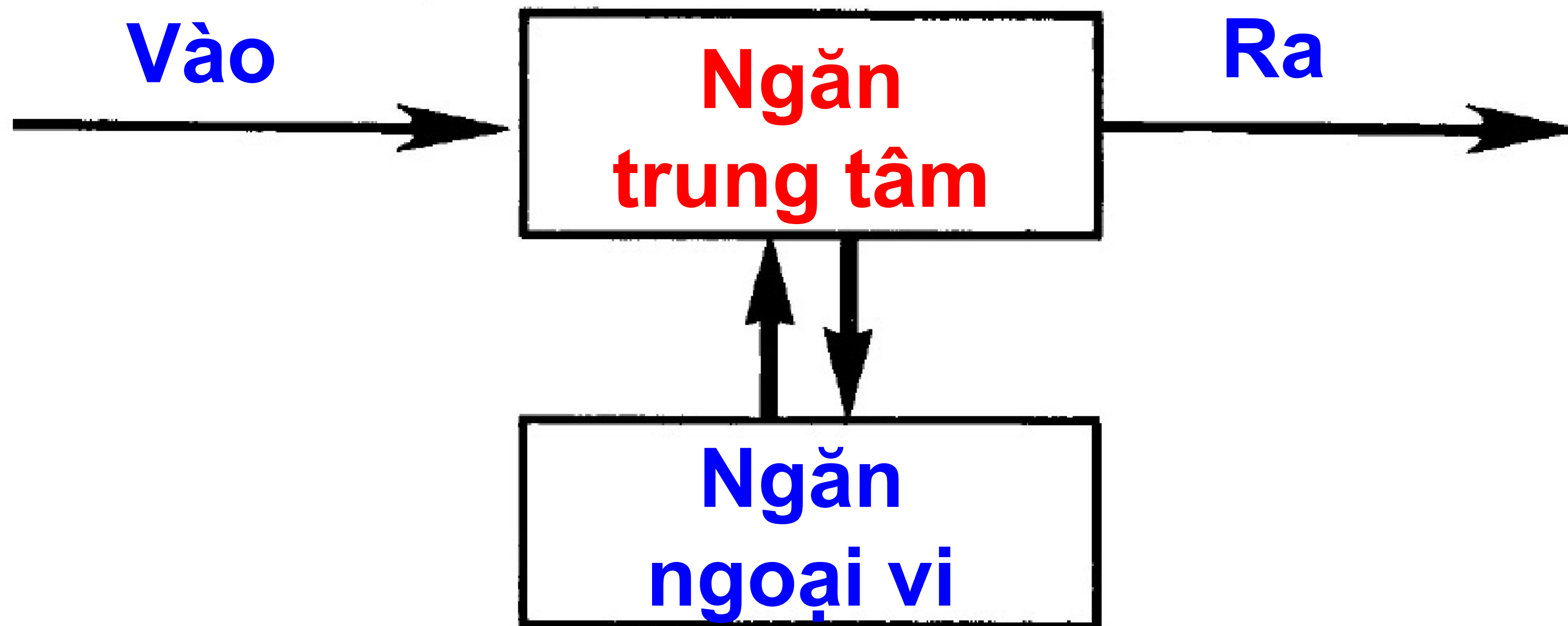




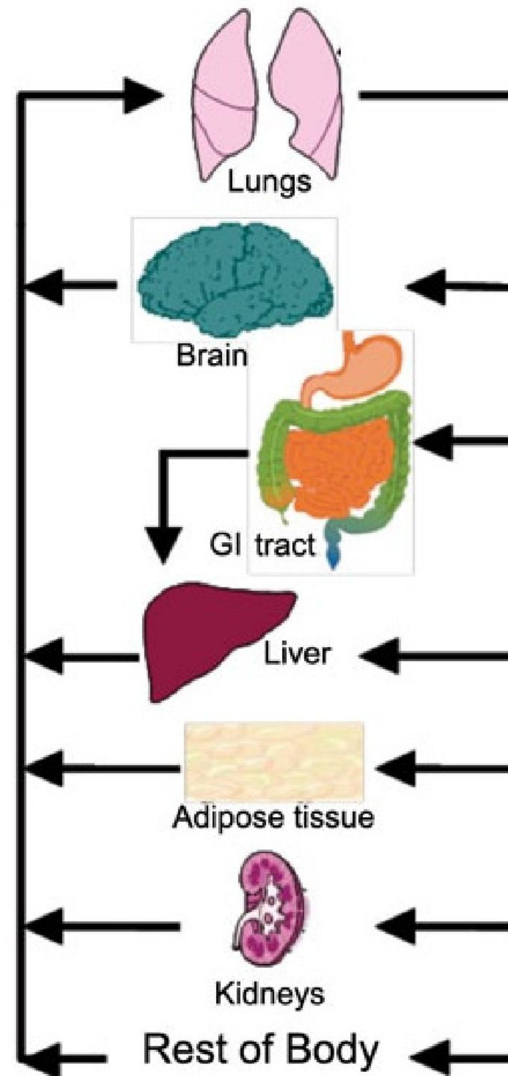


Trước tiêm	Ngay sau tiêm	Khi đạt cân bằng trong phân bố

Mô hình hai ngăn



Mô hình có thể...rất nhiều ngăn



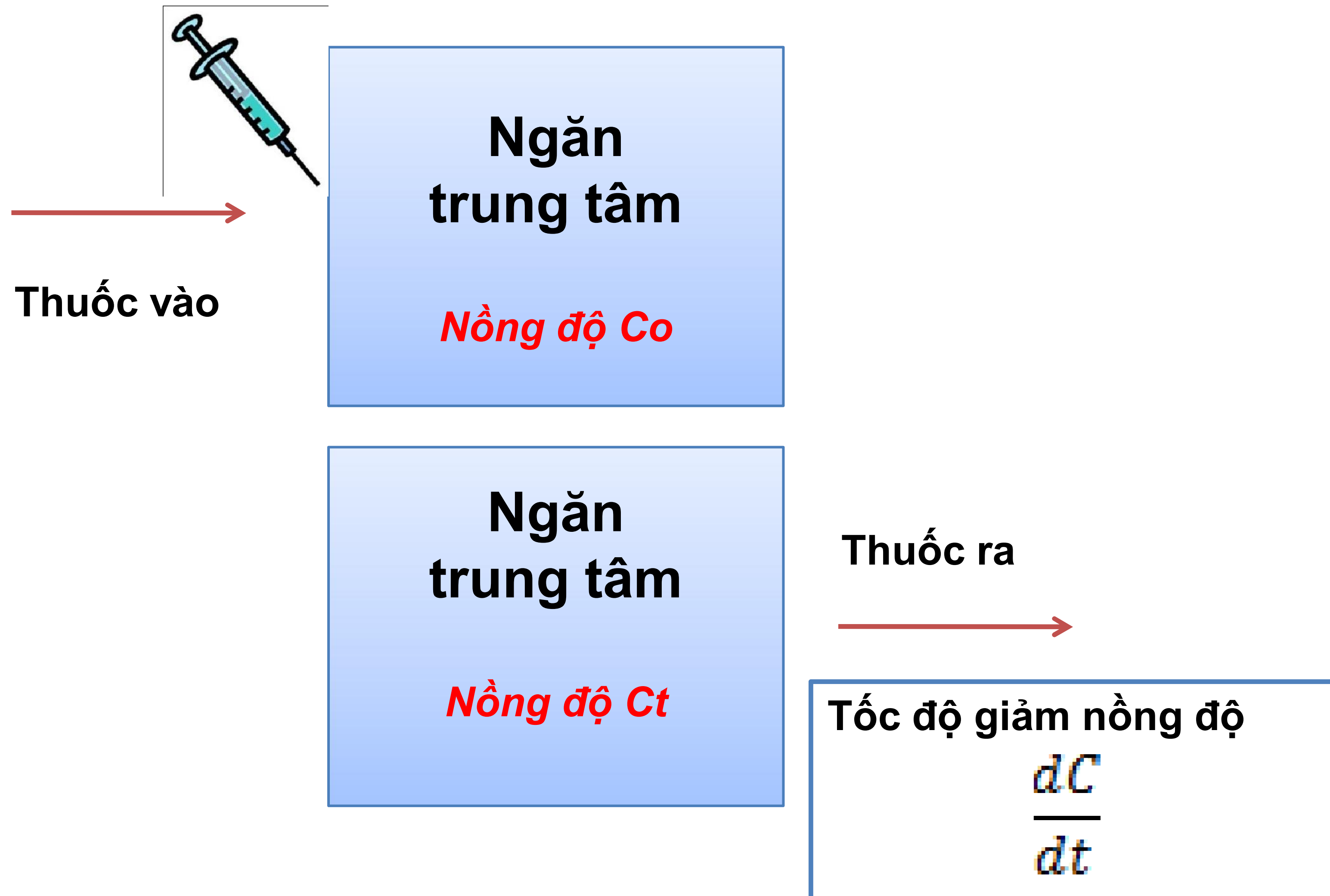
Phổ biến nhất, đơn giản nhất:

Mô hình một ngăn



Khái niệm bậc (order) trong dược động học

BẬC trong dược động học



BẬC trong dược động học

Tốc độ giảm nồng độ $\dfrac{dC}{dt} = k.C^n$ ➡ Bậc n

Dược động học bậc 0

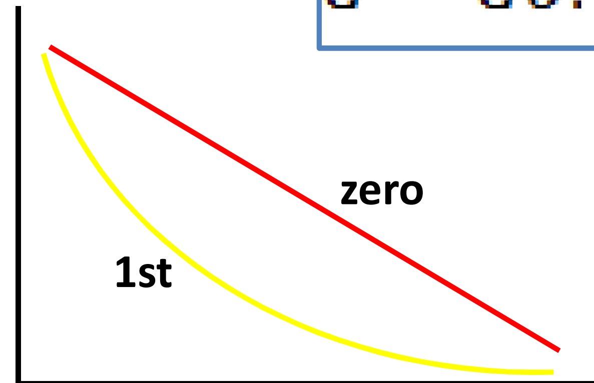
$$\frac{dC}{dt} = k$$

$$C = Co - k.t$$

Dược động học bậc 1

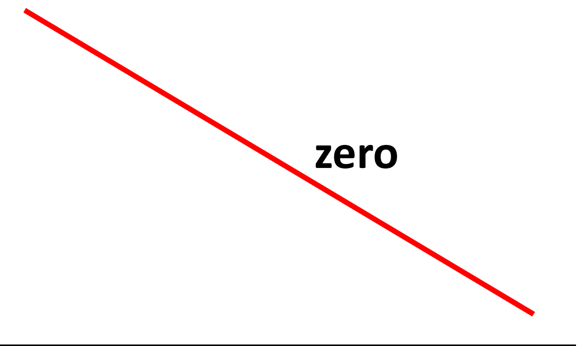
$$\frac{dC}{dt} = k.C$$

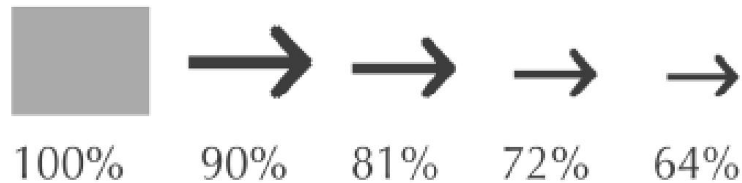
$$C = Co.e^{-k.t}$$

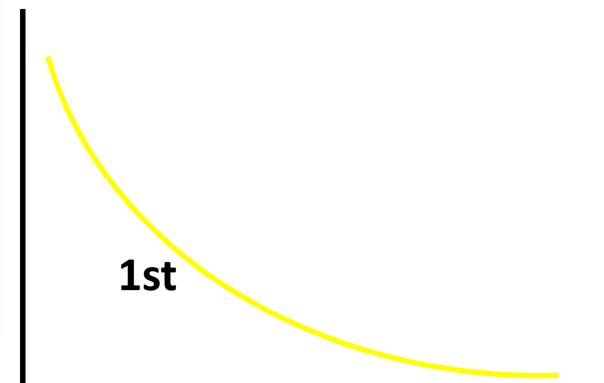


BẬC trong dược động học





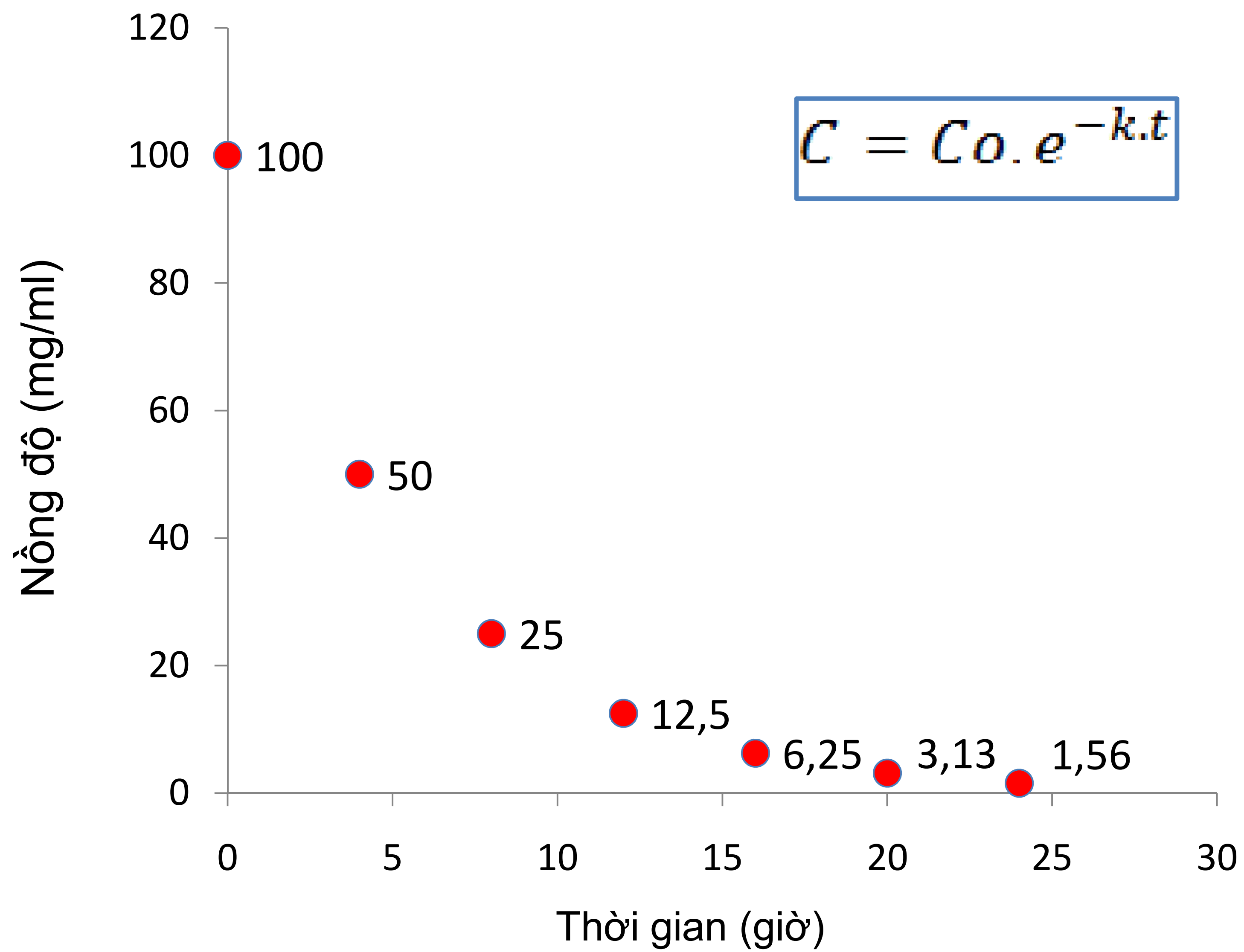




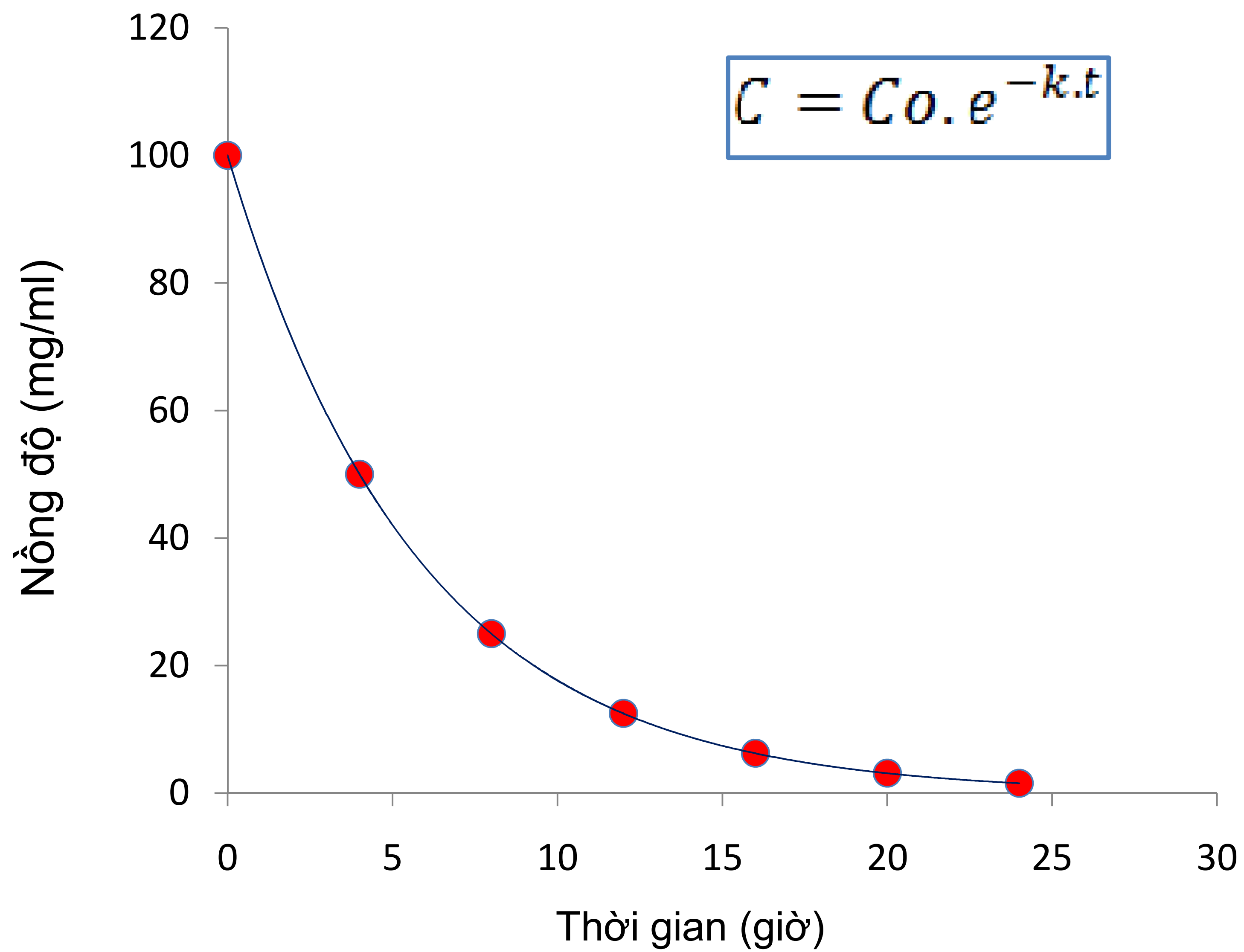
Dược động học bậc 1 trong thải trừ thuốc

Ví dụ:

Thời gian (giờ)	*Nồng độ (mg/mL)*
0	100
4	50
8	25
12	12,5
16	6,25
20	3,13
24	1,56

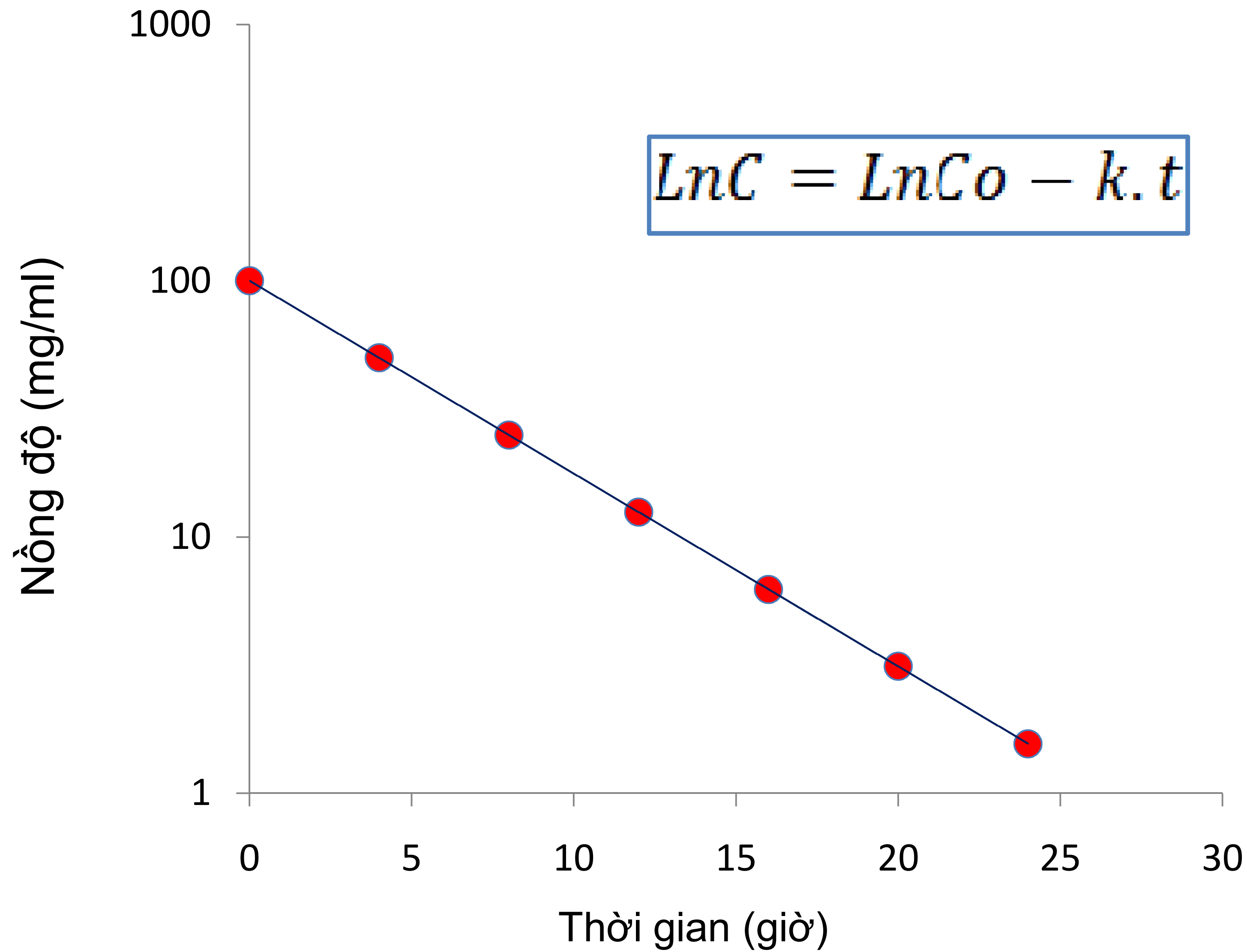


120
100
80
60
40
20
0
Nồng độ (mg/ml)
0
5
10
15
20
25
30
Thời gian (giờ)
100
50
25
12,5
6,25
3,13
1,56
$C = Co.e^{-k.t}$



120
100
80
60
40
20
0
Nồng độ (mg/ml)
0
5
10
15
20
25
30
Thời gian (giờ)
$C = Co.e^{-k.t}$

Khi vẽ trên đồ thị bán logarit…



Đặc điểm của quá trình DĐH bậc 1

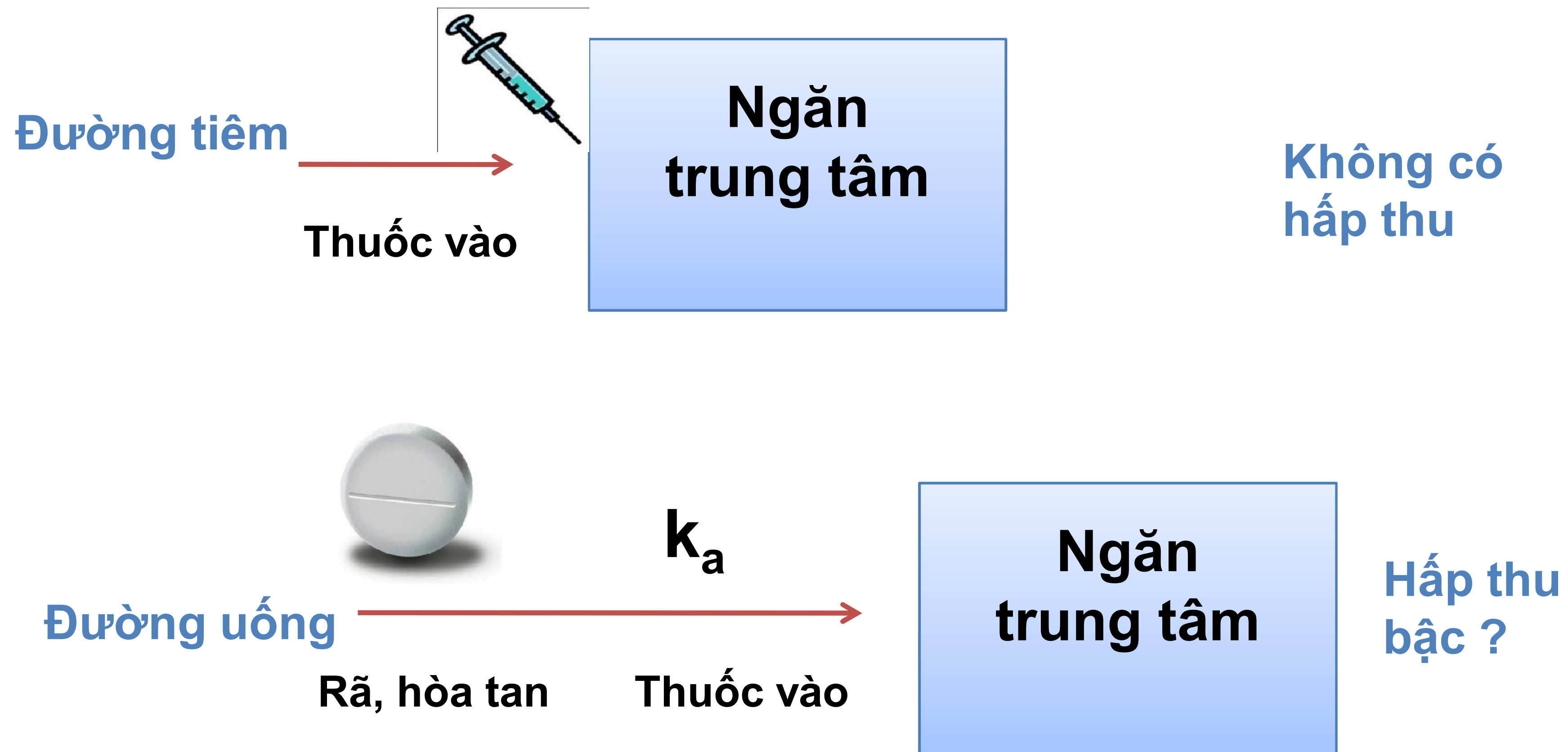
- Tốc độ thay đổi theo thời gian khi nồng độ thuốc thay đổi
- Trên hệ tọa độ thường: nồng độ thuốc giảm không tuyến tính theo thời gian
- Trên hệ tọa độ bán logarit: nồng độ thuốc giảm tuyến tính theo thời gian



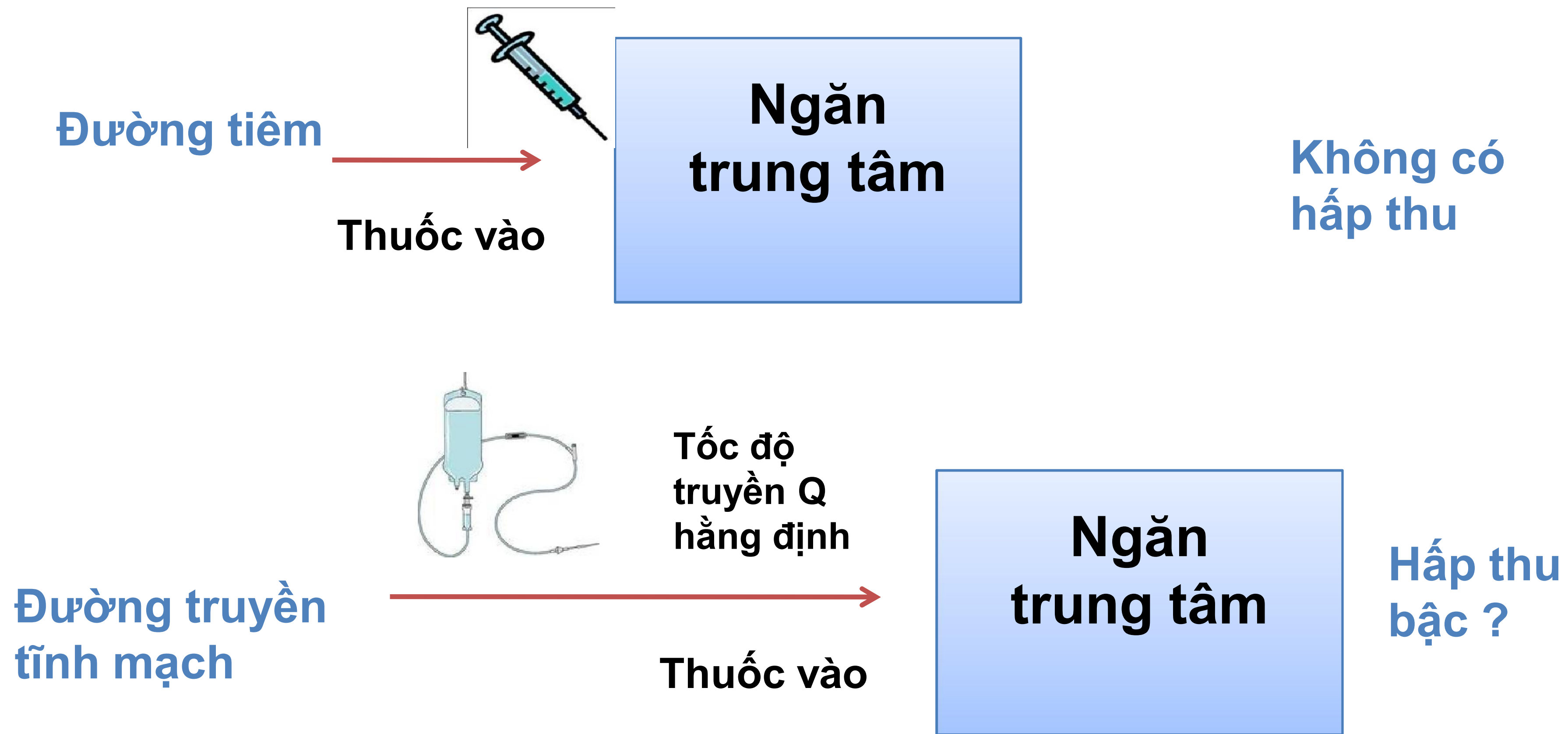
- Trong thực tế, khi nào gặp trường hợp thuốc thải trừ theo dược động học bậc 1?

- Khi nào gặp trường hợp thuốc thải trừ theo dược động học bậc 0 ?

Bậc dược động học trong giai đoạn hấp thu



Bậc dược động học trong giai đoạn hấp thu



1. Một số mô hình dược động học thường gặp

Mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1



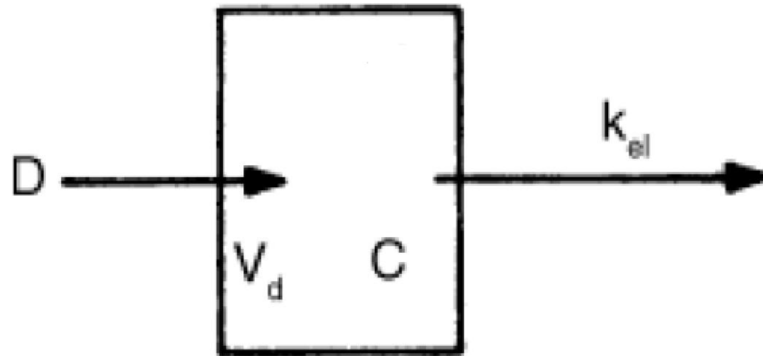
2. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch
3. Dược động học đường uống
4. Dược động học đường truyền tĩnh mạch

Đặc điểm của một số mô hình DĐH thường gặp

Sự kết hợp giữa bậc, ngăn, đường dùng

1. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch:

mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1



D: liều dùng
Vd: thể tích phân bố
C: nồng độ thuốc trong ngăn
k_{el}: hằng số tốc độ thải trừ

Đặc điểm:

•Không có giai đoạn hấp thu.

•Tất cả các thuốc tiêm tĩnh mạch đều vào được vòng tuần hoàn ngay.

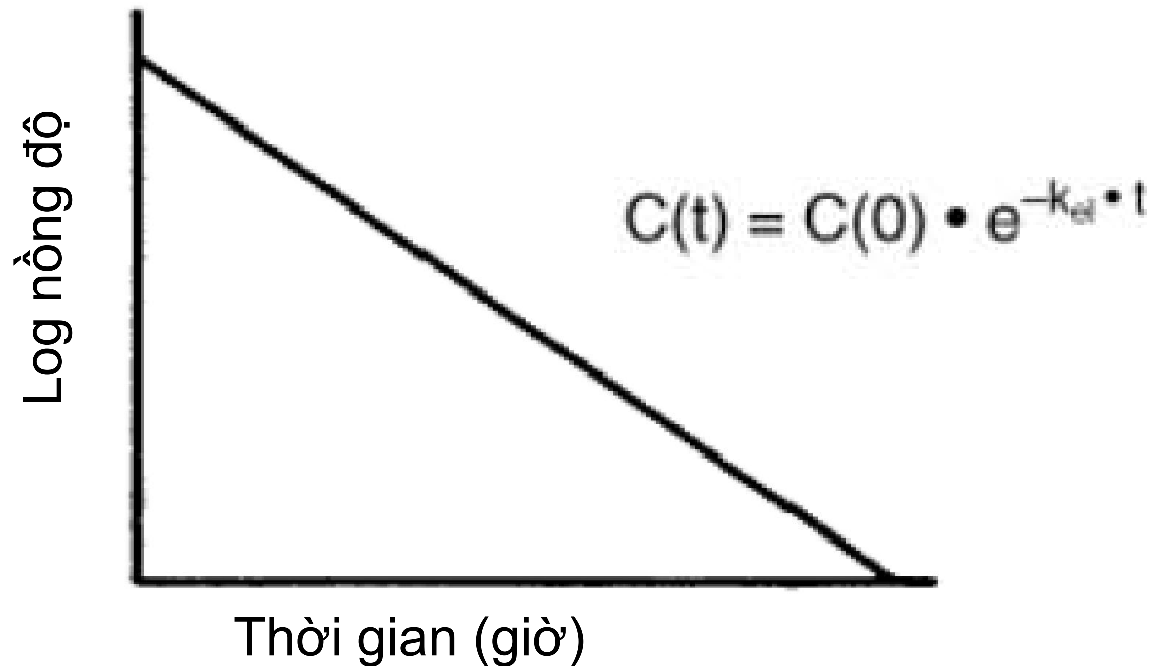
•Thuốc nhanh chóng phân bố vào các mô.

•Trạng thái cân bằng được thiết lập ngay lập tức.

• Nồng độ thuốc trong máu chỉ giảm do quá trình chuyển hóa và bài xuất (excretion).

1. Dược động học đường tiêm tĩnh mạch:

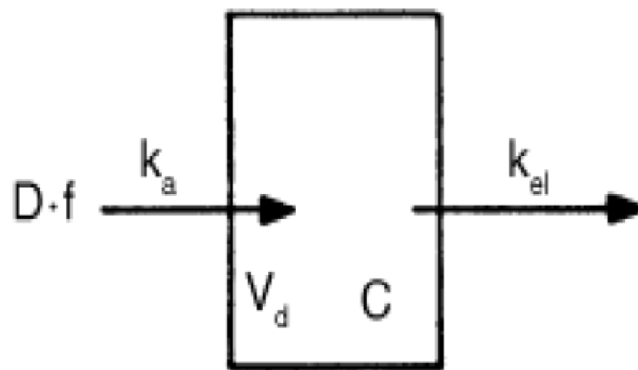
mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1



Đường biểu diễn log nồng độ - thời gian

2. Dược động học đường uống:

mô hình 1 ngăn, hấp thu, thải trừ bậc 1



D: liều dùng

f: tỉ lệ thuốc được hấp thu

ka: hằng số tốc độ hấp thu

Vd: thể tích phân bố

C: nồng độ thuốc trong ngăn

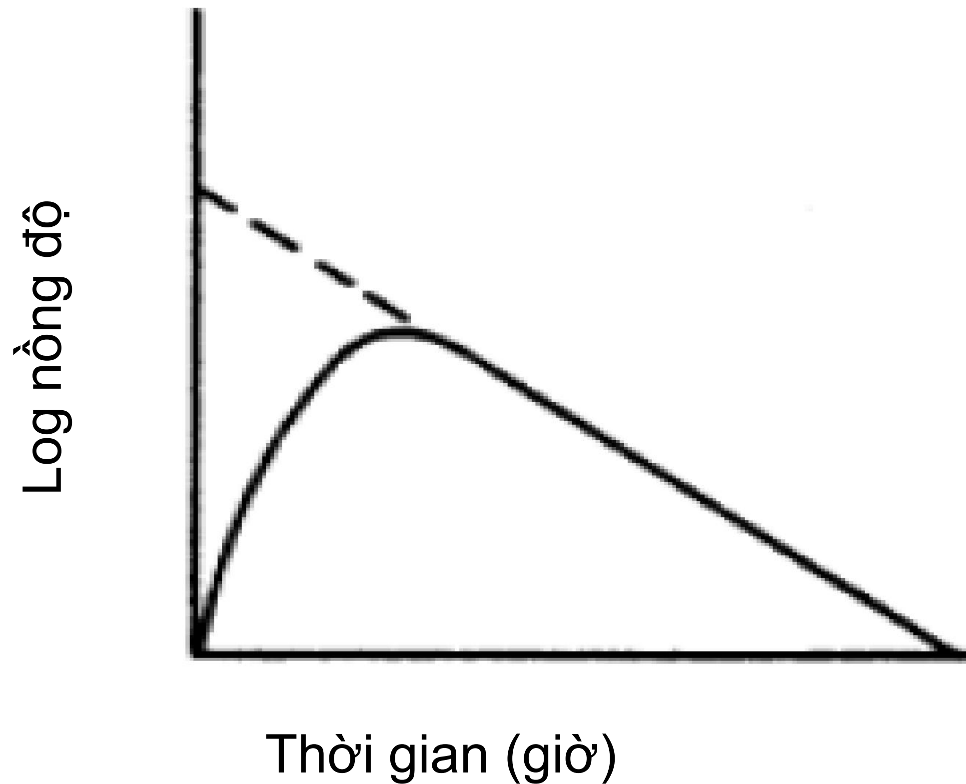
kel: hằng số tốc độ thải trừ

Đặc điểm:

- Tại thời điểm ban đầu, không có thuốc trong hệ tuần hoàn chung.
- Do có quá trình hấp thu, nồng độ thuốc trong máu tăng dần, đạt đỉnh và giảm dần do quá trình chuyển hóa và bài xuất.
- Không phải tất cả lượng thuốc đều được hấp thu.

2. Dược động học đường uống:

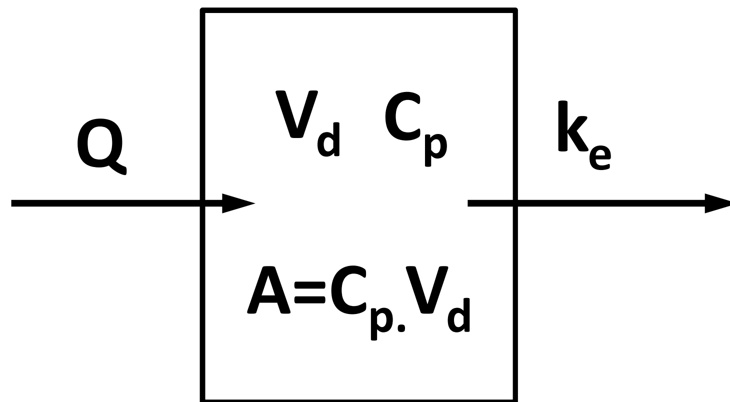
mô hình 1 ngăn, hấp thu, thải trừ bậc 1



Đường biểu diễn log nồng độ - thời gian

3. Dược động học đường truyền tĩnh mạch:

mô hình 1 ngăn, hấp thu bậc 0, thải trừ bậc 1



Q: Tốc độ truyền (ví dụ 1ml/phút)

V_d: Thể tích phân bố

C_p: Nồng độ thuốc trong ngăn trung tâm

A: Lượng thuốc trong ngăn trung tâm

k_e: Hằng số tốc độ thải trừ

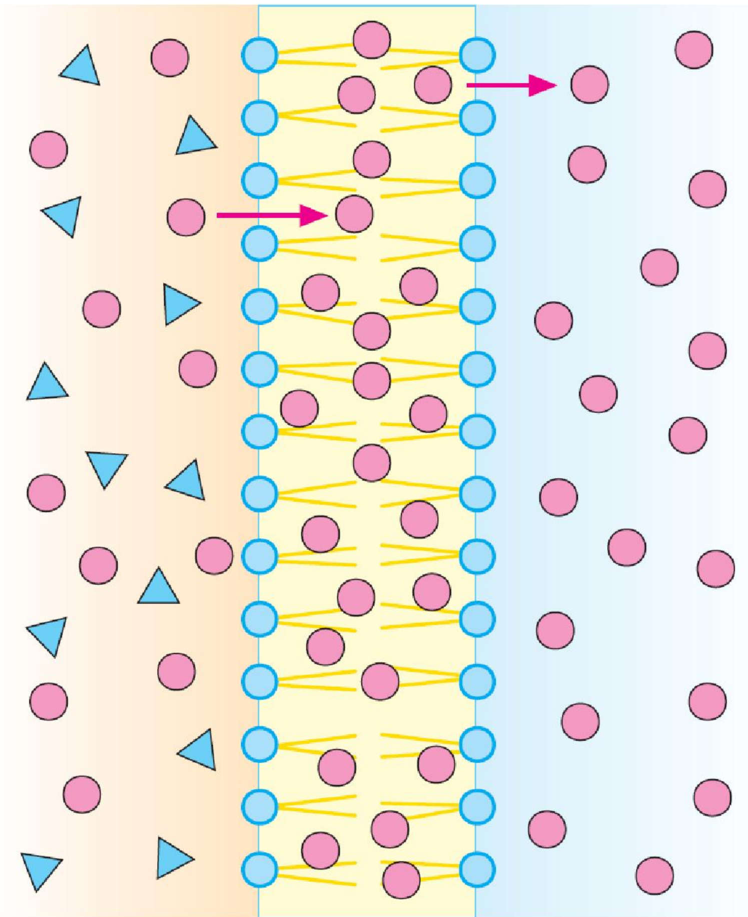
Đặc điểm

- Thuốc được đưa vào ngăn trung tâm với tốc độ không đổi
- Thuốc được thải trừ theo dược động học bậc 1 với hằng số tốc độ ke.



CÂU HỎI 1

Quá trình khuyếch tán thụ động qua màng sinh học tuân theo dược động học bậc mấy?





CÂU HỎI 2

Với mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1, đường tiêm tĩnh mạch, đồ thị nào dưới đây sẽ có dạng đường thẳng:

A. Nồng độ thuốc trong máu – thời gian

B. LN của nồng độ thuốc trong máu – thời gian



CÂU HỎI 3

Giả thiết thuốc được phân bố nhanh vào tất cả các mô và dịch trong cơ thể được áp dụng cho mô hình nào sau đây:

A. Mô hình 1 ngăn

B. Mô hình 2 ngăn

C. Mô hình nhiều ngăn



CÂU HỎI 4

Một thuốc X được tiêm tĩnh mạch và thu được nồng độ thuốc trong máu như sau:

Thời gian sau khi tiêm (giờ)	Nồng độ (mg/L)
0	12
1	9,8
2	7,9
3	6,4
4	5,2
5	4,2
6	3,4
7	2,8
8	2,2

Thuốc thải trừ theo dược động học bậc mấy? Tại sao?